

290624US0PCT

**IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE**

IN RE APPLICATION OF: Hiroshi NAGASAWA, et al.

GAU: 1625

SERIAL NO: 10/578,844

EXAMINER: MORRIS,  
PATRICIA L.

FILED: May 10, 2006

FOR: PROCESS FOR PRODUCING THIAZOLE DERIVATIVE

**SUBMISSION NOTICE REGARDING PRIORITY DOCUMENT(S)**

COMMISSIONER FOR PATENTS  
ALEXANDRIA, VIRGINIA 22313

SIR:

Certified copies of the Convention Application(s) corresponding to the above-captioned matter:

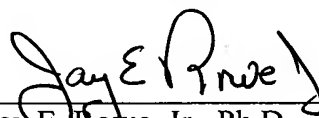
☒ are submitted herewith

☐ were filed in prior application filed

☐ were submitted to the International Bureau in PCT Application Number \_\_\_\_\_  
Receipt of the certified copies by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule  
17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully Submitted,

OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,  
MAIER & NEUSTADT, P.C.  
Norman F. Oblon

  
\_\_\_\_\_  
Jay E. Rowe, Jr., Ph.D.  
Registration No. 58,948

Customer Number

**22850**

Tel. (703) 413-3000  
Fax. (703) 413-2220  
(OSMMN 11/04)

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application: 2 0 0 3 年 1 1 月 1 2 日

出 願 番 号  
Application Number: 特 願 2 0 0 3 - 3 8 2 3 8 2

パリ条約による外国への出願  
用いる優先権の主張の基礎  
となる出願の国コードと出願  
号  
The country code and number  
of your priority application,  
as used for filing abroad  
under the Paris Convention, is

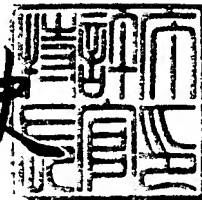
J P 2 0 0 3 - 3 8 2 3 8 2

願 人  
Applicant(s): 第一製薬株式会社

2 0 0 8 年 1 0 月 1 6 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

鈴木 隆史



出証番号 出証特 2 0 0 8 - 3 0 3 9 6 4 8

【書類名】 特許願  
【整理番号】 P05161511  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 番 1 3 号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内  
    【氏名】 長澤 大史  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 番 1 3 号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内  
    【氏名】 佐藤 耕司  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 番 1 3 号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内  
    【氏名】 八木 努  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 番 1 3 号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内  
    【氏名】 木谷 泰夫  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000002831  
    【氏名又は名称】 第一製薬株式会社  
【代理人】  
    【識別番号】 110000084  
    【氏名又は名称】 特許業務法人アルガ特許事務所  
    【代表者】 中嶋 俊夫  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100068700  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 有賀 三幸  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100077562  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 高野 登志雄  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100096736  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 中嶋 俊夫  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100089048  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 浅野 康隆  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100101317  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 的場 ひろみ  
【選任した代理人】  
    【識別番号】 100117156  
    【弁理士】  
    【氏名又は名称】 村田 正樹

**【選任した代理人】**  
**【識別番号】** 100111028  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 山本 博人  
**【手数料の表示】**  
**【予納台帳番号】** 164232  
**【納付金額】** 21,000円  
**【提出物件の目録】**  
**【物件名】** 特許請求の範囲 1  
**【物件名】** 明細書 1  
**【物件名】** 要約書 1

**【書類名】 特許請求の範囲****【請求項 1】**

1-メチル-4-ピペリドンを経アミン存在下に、硫黄粉末及びシアナミドと反応させることにより、2-アミノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン又はその塩を得、当該化合物を臭化水素酸及びアルカリ金属亜硝酸塩と反応させることにより、2-ブロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン又はその塩を得、次いで、当該化合物をアルキルリチウム及び炭酸ガスと反応させることを特徴とする、5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸又はその塩の製造方法。

**【請求項 2】**

1-メチル-4-ピペリドンを経アミン存在下に、硫黄粉末及びシアナミドと反応させることを特徴とする、2-アミノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン又はその塩の製造方法。

**【請求項 3】**

2-アミノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン又はその塩を臭化水素酸及びアルカリ金属亜硝酸塩と反応させることを特徴とする、2-ブロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン又はその塩の製造方法。

**【請求項 4】**

アルキルリチウムがn-ブチルリチウムである請求項 1 記載の製造方法。

**【請求項 5】**

2級アミンがピロリジンである請求項 1 又は 2 記載の製造方法。

**【請求項 6】**

アルカリ金属亜硝酸塩が亜硝酸ナトリウムである請求項 1 又は 3 記載の製造方法。

**【請求項 7】**

2-アミノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジンと酸性化合物とからなる塩。

**【請求項 8】**

酸性化合物が臭化水素酸である請求項 7 記載の塩。

**【請求項 9】**

2-ブロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジンと酸性化合物とからなる塩。

**【請求項 10】**

酸性化合物がp-トルエンスルホン酸である請求項 9 記載の塩。

**【請求項 11】**

5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸と酸性化合物とからなる塩。

**【請求項 12】**

酸性化合物が塩酸である請求項 11 記載の塩。

## 【書類名】明細書

【発明の名称】チアゾール誘導体の製造方法

## 【技術分野】

【0001】

本発明は、活性化血液凝固第X因子の阻害作用を示し、血栓性疾患の予防・治療薬として有用な化合物の中間体の製造方法に関する。

## 【背景技術】

【0002】

5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸（以下、「化合物（IV）」とする。）は、活性化血液凝固第X因子（FXa）の阻害作用を示し、血栓性疾患の予防・治療薬として有用な化合物の製造中間体として重要な化合物であり（例えば、特許文献1及び2参照）、工業的に有用な製造方法が望まれている。

【0003】

これまでに、化合物（IV）の製造方法としては、ピペリドン誘導体を硫化リンで処理し、チアゾール環を形成後、リチウムアルミニウムヒドリドにより5位にメチル基を導入し、2位をカルボン酸のリチウム塩とする方法が知られている（例えば、特許文献1参照）。また、保護アミノピリジンに導入したメルカプト基の環化後、ピリジン環を還元してカルボン酸のリチウム塩とする方法（例えば、特許文献2参照）や保護ピペリドンを経アミン存在下、硫黄粉末とシアナミドにより2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン（以下、「化合物（II）」とする。）とし、臭化第二銅と亜硝酸アルキルで臭素化した後、ホルムアルデヒド及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムにより5位にメチル基を導入し、得られる2-ブロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン（以下、「化合物（III）」とする。）をカルボン酸のリチウム塩とする方法も知られている（例えば、特許文献2参照）。

【0004】

しかしながら、上記の方法は、いずれも工業的規模において操作が困難な反応を含み、しかも保護・脱保護の工程を含むために工程数が多く、精製にクロマトグラフィーを使用するため、製造に長時間を要し、工業的な製造方法としては不利であった。また、リチウム塩として単離される化合物（IV）は、非常に吸湿性が高く、取り扱いが困難であり、更に安定性を欠くため保存上問題がある。

【0005】

一方、2-アミノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジンは、1-メチル-4-ピペリドン（以下、「化合物（I）」とする。）に臭素を反応させることにより得られることが知られている（例えば、特許文献3参照）。

【0006】

しかし、臭素は、取り扱いが困難で環境に対する負荷が大きく、工業的に不利である。更に、臭素化された化合物を一旦中間体として単離しなければならず、2工程を要する。

【0007】

また、化合物（II）を臭化銅により臭素化して化合物（III）を得る方法も知られているが（例えば、特許文献4参照）、等量以上の臭化銅を使用しなければならず、反応後に副生する銅塩の分離が困難であり、化合物（III）の精製にはクロマトグラフィーを要するため、工業的には不利であった。

【0008】

【特許文献1】国際公開第01/62763号パンフレット

【特許文献2】国際公開第01/74774号パンフレット

【特許文献3】オランダ特許第6610324号明細書

【特許文献4】国際公開第92/07849号パンフレット

## 【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の目的は、安価な原料を用い、短工程かつ効率よく、活性化血液凝固第 X 因子の阻害作用を示す有用化合物の中間体の工業的製造方法を提供するものである。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明者らは、上記の課題を解決すべく鋭意検討した結果、触媒量の2級アミンを使用することにより化合物 (I) から1工程で簡便に化合物 (II) を製造し、臭化銅を用いずに化合物 (II) から化合物 (III) を製造し、更には化合物 (II) ~ (IV) を酸性化合物で処理して、酸性化合物の塩として安定に単離することに成功し、並びにこれらの工程を組み合わせることにより、活性化血液凝固第 X 因子の阻害作用を示す有用化合物の製造中間体を短工程でかつ工業的に製造できる方法を見出し、本発明を完成した。

すなわち本発明は、1-メチル-4-ピペリドン<sup>(1)</sup>を2級アミン存在下に、硫黄粉末及びシアナミドと反応させることにより、2-アミノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン又はその塩を得、当該化合物を臭化水素酸及びアルカリ金属亜硝酸塩と反応させることにより、2-ブロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン又はその塩を得、次いで、当該化合物をアルキルリチウム及び炭酸ガスと反応させることを特徴とする、5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸又はその塩の製造方法を提供する。

【0011】

本発明はまた、1-メチル-4-ピペリドン<sup>(1)</sup>を2級アミン存在下に、硫黄粉末及びシアナミドと反応させることを特徴とする、2-アミノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン又はその塩の製造方法を提供する。

【0012】

本発明は更に、2-アミノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン又はその塩を臭化水素酸及びアルカリ金属亜硝酸塩と反応させることを特徴とする、2-ブロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン又はその塩の製造方法を提供する。

【発明の効果】

【0013】

本発明の製造方法により、安価な原料を用い、短工程かつ効率よく、活性化血液凝固第 X 因子の阻害作用を示す有用化合物の中間体を製造することができ、本発明の製造方法は工業的に有用である。

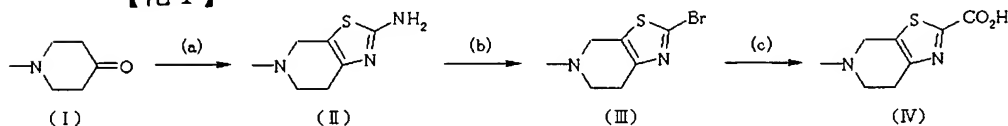
【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

本発明の製造方法を下記に示し、各工程について説明する。

【0015】

【化1】



【0016】

工程 (a) : 化合物 (I) を下記の溶媒に溶解し、触媒量の2級アミン存在下、硫黄粉末及びシアナミドと反応させることにより、化合物 (II) を得ることができる。化合物 (I) は、例えば、4-ピペリドン<sup>(1)</sup>を常法によりメチル化することによって製造することができる。

【0017】

シアナミドは、化合物 (I) 1モルに対して、1~2当量、好ましくは1当量使用する。硫黄粉末は、化合物 (I) 1モルに対して、1~2当量、好ましくは1当量使用する。2級アミンとしては、格別限定されず、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピロリジン、ピペリジン、モルホリン等が挙げられるが、好ましくはピロリジンである。2級アミンは、触

媒量を添加すればよく、添加量は化合物 (I) 1モルに対して、0.01~1.2当量、好ましくは0.1~0.5当量、より好ましくは0.1当量である。

【0018】

溶媒としては、反応に不活性であれば特に限定されず、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトニトリル、酢酸アルキルエステルなどを用いることができる。これらの溶媒のうち、アルコール系溶媒が好ましく、2-プロパノールがより好ましい。

【0019】

反応温度は、使用する溶媒により異なるが、通常0℃~溶媒の沸点の範囲、好ましくは45℃~溶媒の沸点の範囲である。反応は、約1~24時間、好ましくは約2~5時間にわたり実質的に完了するまで行う。

【0020】

化合物 (II) は、反応液から直接ろ過により結晶として単離することができるが、反応液に酸性化合物を加えることにより、塩として単離することもできる。「酸性化合物」とは、そのまま又はその水溶液が酸性を示す化合物を意味する。酸性化合物としては、シュウ酸、酢酸、安息香酸、p-ニトロ安息香酸、リンゴ酸、酒石酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸等の有機カルボン酸；p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等の有機スルホン酸；塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸等の無機酸などを用いることができる。これらの酸性化合物のうち、臭化水素酸が好ましい。

【0021】

工程 (b)：化合物 (II) を臭化水素酸存在下、アルカリ金属の亜硝酸塩と反応させることにより、化合物 (III) を得ることができる。

【0022】

アルカリ金属の亜硝酸塩としては、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸カリウム、亜硝酸リチウム等を用いることができるが、好ましくは亜硝酸ナトリウムである。アルカリ金属の亜硝酸塩は、化合物 (II) 1モルに対して、1~3当量、好ましくは1.5当量使用する。

【0023】

反応は、-20~100℃、好ましくは-5~15℃の温度範囲で、約1~36時間、好ましくは3~24時間にわたり実質的に完了するまで行う。

【0024】

化合物 (III) は、ナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属水酸化物又はカルシウム、バリウム等のアルカリ土類金属水酸化物、好ましくは水酸化ナトリウムの水溶液を加えてアルカリ性（約pH 12~13）にした後、適当な溶媒で抽出し、減圧下濃縮することで単離することができる。

【0025】

溶媒としては、特に限定されず、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、メチル tert-ブチルエーテル等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒；酢酸エチルエステル、酢酸イソプロピルエステル等の酢酸アルキルエステル系溶媒などが挙げられ、これらのうちで、芳香族炭化水素系溶媒が好ましく、トルエンがより好ましい。

【0026】

更に、化合物 (III) は、適当な溶媒中に溶解して酸性化合物で処理することにより、その塩として単離することができる。酸性化合物としては、前記記載のものが挙げられるが、これらのうち、p-トルエンスルホン酸が好ましい。

【0027】

溶媒としては、特に限定されず、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒；アセトニトリル、酢酸アルキルエステルなどを用いることができる。これらのうち、アルコール系溶媒が好ましく、メタノール



ルがより好ましい。

【0028】

工程(c)：化合物(III)を適当な溶媒中、アルキルリチウム及び炭酸ガスと反応させることにより、化合物(IV)を得ることができる。

【0029】

反応は、2段階からなり、第1段階は、アルキルリチウムによりリチオ化する段階である。アルキルリチウムは、化合物(III)1モルに対して、1~2当量、好ましくは1~1.2当量使用する。アルキルリチウムとしては、n-ブチルリチウムが好ましい。反応温度は、-78℃~溶媒の沸点の範囲、好ましくは-78~0℃であり、反応は、数分~24時間、好ましくは数分~2時間にわたり実質的に完了するまで行う。

【0030】

第2段階は、第1段階で得られたリチウム塩と炭酸ガスとの反応である。具体的には、上記のリチオ化後の反応液に、炭酸ガスを吹き込むか系内を炭酸ガス雰囲気下とする。反応温度は-78℃~溶媒の沸点の範囲であり、好ましくは-78~0℃である。反応は数分~24時間、好ましくは数分~2時間にわたり実質的に完了するまで行う。本工程は、上記両段階とも窒素あるいはアルゴン等の不活性ガス雰囲気下で実施することが好ましい。

【0031】

溶媒としては、反応に不活性であれば特に限定されず、メチルtert-ブチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等のエーテル系、n-ヘキサン、n-ヘプタン、シクロヘキサン等の鎖状あるいは環状飽和炭化水素系溶媒、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素系溶媒が挙げられ、これらの溶媒のうち、好ましくはエーテル系溶媒であり、より好ましくはテトラヒドロフランである。

【0032】

化合物(IV)は、反応液から直接ろ過によりリチウム塩として単離することができるが、リチウム塩は不安定であるため、リチウム塩を遊離のカルボン酸として、又は遊離のカルボン酸に適当な第二溶媒を加え、酸性化合物で処理することにより、その塩として単離することが好ましい。酸性化合物としては、前記記載のものが挙げられるが、塩酸が好ましい。

【0033】

第二溶媒としては、特に限定されず、メタノール、エタノール、2-プロパノール等のアルコール系溶媒、アセトニトリル、酢酸アルキルエステルなどを用いることができる。これらのうち、好ましくはアルコール系溶媒であり、より好ましくはメタノールである。

【実施例】

【0034】

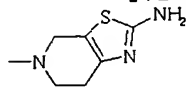
以下、製造例により本発明を詳細に説明するが、本発明はこれら製造例に限定されるものではない。

【0035】

製造例1：2-アミノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン

【0036】

【化2】



【0037】

50℃に加熱した1-メチル-4-ピペリドン (180.0g) の2-プロパノール (1.44L) 溶液に、シアナミド (67.0g) の2-プロパノール (360mL) 溶液および硫黄粉末 (51.0g) を順次添加した。触媒量のピロリジン (13.3mL) を添加し、50℃以上で2時間攪拌した後、室温に放冷して終夜攪拌した。氷水浴で10℃以下へ冷却し、同温で1時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、2-プロパノール (540mL) で洗浄した。湿体を40℃で減圧乾燥し、標題化合物 (209.9g) を得た。

## 【0038】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 4.86 (br, 2H), 3.47-3.46 (t, 2H,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.47 (s, 3H)

MS (FAB)  $m/z$ : 170 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

元素分析:  $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{N}_3\text{S}$ として、

理論値: C, 49.68; H, 6.55; N, 24.83; S, 18.95

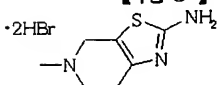
実測値: C, 49.70; H, 6.39; N, 24.91; S, 19.00

## 【0039】

製造例 2: 2-アミノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン・二臭化水素酸塩

## 【0040】

## 【化3】



## 【0041】

1-メチル-4-ピペリドン (100.0g) を2-プロパノール (800mL) で室温下溶解後、温水浴で加熱し、内温50℃に昇温した。50℃でシアナミド (37.16g) の2-プロパノール (200mL) 溶液及び硫黄粉末 (28.34g) を順次添加した。触媒量のピロリジン (7.4mL) を添加し、50~64℃で1時間攪拌した後、室温に放冷した。48%臭化水素酸 (358.0g) を30~40℃で滴下後、氷水浴で10℃以下へ冷却し、同温で1時間30分攪拌した。析出した結晶をろ過し、2-プロパノール (500mL) で洗浄した。湿体を40℃で減圧乾燥し、標題化合物 (258.2g) を得た。

## 【0042】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm: 4.45-4.53 (d, 1H,  $J=15.2\text{Hz}$ ), 4.20-4.26 (d, 1H,  $J=15.2\text{Hz}$ ), 3.75-3.90 (m, 1H), 3.50-3.67 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.91-3.18 (m, 2H)

元素分析:  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{N}_3\text{S}$ として、

理論値: C, 25.39; H, 3.96; Br, 48.27; N, 12.69; S, 9.69

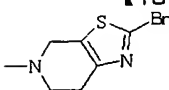
実測値: C, 25.54; H, 3.93; Br, 48.09; N, 12.62; S, 9.72

## 【0043】

製造例 3: 2-ブロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン

## 【0044】

## 【化4】



## 【0045】

2-アミノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン (600.0g) を水 (6.0L) に懸濁した後、48%臭化水素酸 (4.2L) を5~15℃で滴下した。亜硝酸ナトリウム (367.2g) の水 (1.8L) 溶液を0~5℃にて1時間30分かけて滴下した後、30℃に昇温し、24時間攪拌した。5規定水酸化ナトリウム水溶液 (6.0L) にて中和し、強アルカリ性 (pH 12.5) とした後、水層をトルエン (12.0L, 6.0L) で2回抽出した。トルエン層を併せて無水硫酸ナトリウム (1202.0g) で乾燥した後、不溶物をろ別し、母液を40℃で減圧下濃縮し、標題化合物 (557.6g) を得た。

## 【0046】

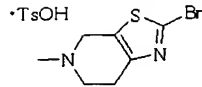
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm: 3.58-3.57 (t, 3H,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 2.92-2.87 (m, 2H), 2.81-2.76 (m, 2H), 2.49 (s, 3H)

## 【0047】

製造例 4: 2-ブロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン・p-トルエンスルホン酸塩

【0048】

【化5】



【0049】

2-ブromo-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン (557.6g) をメタノール (3.9L) に溶解した。この溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (500.0g) のメタノール (1.7L) 溶液を30℃にて滴下した後、同温で1時間、10℃以下に冷却し、2時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、メタノール (1.1L) で洗浄後、40℃で減圧乾燥し、標題化合物 (851.9g) を得た。

【0050】

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 10.15 (br, 1H), 7.47-7.43 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.09-7.07 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 4.47 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.04 (t, 2H,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 2.96 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)

元素分析:  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}_2$  として、

理論値: C, 41.48; H, 4.23; Br, 19.71; N, 6.91; S, 15.82

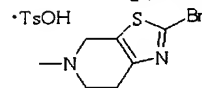
実測値: C, 41.52; H, 4.33; Br, 19.80; N, 6.99; S, 15.90

【0051】

製造例5: 2-ブromo-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン・p-トルエンスルホン酸塩

【0052】

【化6】



【0053】

水 (250mL) と48%臭化水素酸 (175mL) の混合液に、2-アミノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン・二臭化水素酸塩 (50.01g) を室温下添加して懸濁させた。この懸濁液を内温10℃以下に冷却後、亜硝酸ナトリウム (15.63g) の水 (75mL) 溶液を内温を10℃以下に保ちながら、1時間30分かけて滴下した。10℃以下で20時間攪拌後、20℃以下に保ちながら10規定水酸化ナトリウム水溶液 (175mL) を滴下してアルカリ性にしたところ、溶液のpHは13.1であった。次いで、トルエン (375mL, 250mL) で2回水層を抽出し、以降の操作には併せたトルエン層の1/4を使用した。トルエン層を濃縮後、メタノール (43.8mL) で濃縮残渣を溶解した。ここに、p-トルエンスルホン酸一水和物 (5.03g) のメタノール (18.8mL) 溶液を室温で滴下後、10℃以下に冷却し、同温で1時間30分攪拌した。析出した結晶をろ過し、メタノール (18.8mL) で洗浄した。湿体を40℃で減圧乾燥し、標題化合物 (9.05g) を得た。

【0054】

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 10.15 (br, 1H), 7.47-7.43 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.09-7.07 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 4.47 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.04 (t, 2H,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 2.96 (s, 3H), 2.29 (s, 3H)

元素分析:  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}_2$  として、

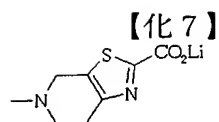
理論値: C, 41.48; H, 4.23; Br, 19.71; N, 6.91; S, 15.82

実測値: C, 41.54; H, 4.18; Br, 19.83; N, 7.03; S, 16.02

【0055】

製造例6: 5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸・リチウム塩

【0056】



## 【0057】

2-ブロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン・p-トルエンスルホン酸塩 (490.0g) に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.45L) を加え室温下30分間撹拌した。トルエン (4.9L×2) で2回抽出し有機層を無水硫酸ナトリウム (979.8g) にて乾燥した。不溶物をろ過し、母液を40℃以下で減圧下濃縮し、2-ブロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン (284.0g) を褐色油状物として得た。得られた2-ブロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン (284.0g) を無水テトラヒドロフラン (2.84L) に溶解した後、系内をアルゴン雰囲気とした。n-ブチルリチウム (1.59mol/L n-ヘキサン溶液, 766mL) を-40~-30℃で滴下し、同温で1時間撹拌した。炭酸ガスを-40~-25℃で吸収させ、さらに炭酸ガス雰囲気下同温で1時間撹拌した。室温に昇温し、酢酸エチル (1.42L) を加えた。析出した固体をろ過し、酢酸エチル (0.85L) で洗浄し、40℃で減圧乾燥後粉碎し、標題化合物 (235.1g) を得た。

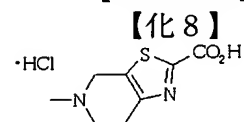
## 【0058】

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 3.54 (s, 2H) , 2.65-2.85 (m, 4H) , 2.36 (s, 3H)

## 【0059】

製造例7: 5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸・塩酸塩

## 【0060】



## 【0061】

5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸・リチウム塩 (3.00g) に、1規定塩酸エタノール溶液 (36mL) を加え、室温で1時間撹拌した。析出した結晶をろ過し、エタノール (9mL) で洗浄した。湿体を室温下減圧乾燥し、標題化合物 (2.76g) を得た。

## 【0062】

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O) δ ppm: 4.82-4.88 (d, 1H, J=16.0Hz) , 4.51-4.57 (d, 1H, J=16.0Hz) , 3.88-3.96 (m, 1H) , 3.60-3.70 (m, 1H) , 3.22-3.33 (m, 2H) , 3.15 (s, 3H)

元素分析: C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>Sとして、

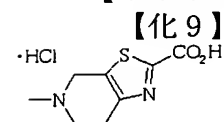
理論値: C, 40.94; H, 4.72; N, 11.94; S, 13.66

実測値: C, 40.51; H, 4.65; N, 11.79; S, 13.53

## 【0063】

製造例8: 5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸・塩酸塩

## 【0064】



## 【0065】

2-ブロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン・p-トルエンスルホン酸塩 (40.00g) と1規定水酸化ナトリウム水溶液 (200mL) を室温下混合し、30分間撹拌した後、トルエン (400mL×2) で水層を2回抽出した。併せた有機層を5%食塩水 (200mL) で洗浄した。有機層を外温50℃以下で減圧下80mLまで濃縮した後、水分測定用に

サンプリングした（濃縮後溶液重量91.03g, サンプリング後溶液重量87.68g）。サンプリングした濃縮液の水分をカールフィッシャー水分計にて測定したところ、0.0231%（重量比）であった。サンプリング後の濃縮液を無水テトラヒドロフラン（231mL）に溶解した後、系内をアルゴン雰囲気下とした。内温を-30℃以下に冷却した後、n-ブチルリチウム（1.59mol/L n-ヘキサン溶液, 61.7mL）を内温を-30℃以下に保ちながら滴下し、さらに同温で1時間攪拌した。内温を-30℃以下に保ちながら炭酸ガスを吸収させ、さらに炭酸ガス雰囲気下で1時間攪拌した。内温を15℃に昇温した後、メタノール（193mL）を添加して析出した固体を溶解した。内温を20℃以下に保ちながら、濃塩酸（19.3mL）を滴下した。内温を10℃以下に冷却後、同温で1時間攪拌した。析出している結晶をろ過し、メタノール（58mL）で洗浄した。湿体を室温で減圧乾燥し、標題化合物（21.20g）を得た。

【0066】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm: 4.82-4.88 (d, 1H,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 4.51-4.57 (d, 1H,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 3.88-3.96 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 1H), 3.22-3.33 (m, 2H), 3.15 (s, 3H)

MS (EI)  $m/z$ : 198 (M)<sup>+</sup>

元素分析:  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ として、

理論値: C, 40.94; H, 4.72; Cl, 15.11; N, 11.94; S, 13.66

実測値: C, 40.83; H, 4.56; Cl, 14.81; N, 11.91; S, 13.87

## 【書類名】要約書

## 【要約】

【課題】安価な原料を用い、短工程かつ効率よく、活性化血液凝固第 X 因子の阻害作用を示す有用化合物の中間体の工業的製造方法を提供すること。

【解決手段】1-メチル-4-ピペリドンを経アミン存在下に、硫黄粉末及びシアナミドと反応させることにより、2-アミノ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン又はその塩を得、当該化合物を臭化水素酸及びアルカリ金属亜硝酸塩と反応させることにより、2-ブロモ-5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン又はその塩を得、次いで、当該化合物をアルキルリチウム及び炭酸ガスと反応させることを特徴とする、5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ [5,4-c] ピリジン-2-カルボン酸又はその塩の製造方法。

【選択図】なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 3 8 2 3 8 2
受付番号	5 0 3 0 1 8 6 9 9 3 0
書類名	特許願
担当官	第七担当上席 0 0 9 6
作成日	平成 1 5 年 1 1 月 1 3 日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年11月12日

特願 2 0 0 3 - 3 8 2 3 8 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [ 0 0 0 0 0 2 8 3 1 ]

1. 変更新月日	1 9 9 0 年 8 月 2 8 日
[変更理由]	新規登録
住 所	東京都中央区日本橋 3 丁目 1 4 番 1 0 号
氏 名	第一製薬株式会社





## DECLARATION

I, Yoshiaki TODAKA of The Patent Corporate Body ARUGA PATENT OFFICE, 3-6, Nihonbashiningyocho 1-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-0013 Japan do solemnly and sincerely declare that I well understand both Japanese and English languages and that I believe the attached English version is a true and complete translation of the Japanese Patent Application No. 2003-382382 filed on November 12, 2003 in the name of Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd.

October 7, 2008

  
Yoshiaki TODAKA

[Document Name] APPLICATION FOR PATENT

[Reference Number] P05161511

[Filed to] Commissioner, Patent Office

[Inventor]  
[Domicile or Residence] c/o DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.  
TOKYO R&D CENTER, 16-13, Kitakasai  
1-chome, Edogawa-ku, Tokyo  
[Name] Hiroshi NAGASAWA

[Inventor]  
[Domicile or Residence] c/o DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.  
TOKYO R&D CENTER, 16-13, Kitakasai  
1-chome, Edogawa-ku, Tokyo  
[Name] Koji SATO

[Inventor]  
[Domicile or Residence] c/o DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.  
TOKYO R&D CENTER, 16-13, Kitakasai  
1-chome, Edogawa-ku, Tokyo  
[Name] Tsutomu YAGI

[Inventor]  
[Domicile or Residence] c/o DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.  
TOKYO R&D CENTER, 16-13, Kitakasai  
1-chome, Edogawa-ku, Tokyo  
[Name] Yasuo KITANI

[Applicant for Patent]  
[Identification Number] 000002831  
[Name] DAIICHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.

[Agent]  
[Identification Number] 110000084  
[Name] The Patent Corporate Body  
ARUGA PATENT OFFICE  
[Representative] Toshio NAKAJIMA

[Authorized Agent]  
[Identification Number] 100068700  
[Patent Attorney]  
[Name] Mitsuyuki ARUGA

[Authorized Agent]  
[Identification Number] 100077562  
[Patent Attorney]

[Name] Toshio TAKANO

[Authorized Agent]

[Identification Number] 100096736

[Patent Attorney]

[Name] Toshio NAKAJIMA

[Authorized Agent]

[Identification Number] 100089048

[Patent Attorney]

[Name] Yasutaka ASANO

[Authorized Agent]

[Identification Number] 100101317

[Patent Attorney]

[Name] Hiromi MATOBA

[Authorized Agent]

[Identification Number] 100117156

[Patent Attorney]

[Name] Masaki MURATA

[Authorized Agent]

[Identification Number] 100111028

[Patent Attorney]

[Name] Hiroto YAMAMOTO

[Designation of Fees]

[Number of Advance Payment Register] 164232

[Amount Paid] 21,000Yen

[List of Appended Documents]

[Document Name]	Claim	1
-----------------	-------	---

[Document Name]	Specification	1
-----------------	---------------	---

[Document Name]	Abstract	1
-----------------	----------	---

[Document Name]                      Claims

[Claim 1] A process for producing 5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine-2-carboxylic acid or a salt thereof, characterized by comprising reacting 1-methyl-4-piperidone with sulfur powder and cyanamide in the presence of a secondary amine, to thereby obtain 2-amino-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine or a salt thereof; reacting the obtained compound with hydrobromic acid and alkali metal nitrite, to thereby obtain 2-bromo-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine or a salt thereof; and reacting the obtained compound with alkyllithium and carbon dioxide.

[Claim 2] A process for producing 2-amino-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine or a salt thereof, characterized by comprising reacting 1-methyl-4-piperidone with sulfur powder and cyanamide in the presence of a secondary amine.

[Claim 3] A process for producing 2-bromo-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine or a salt thereof, characterized by comprising reacting 2-amino-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine or a salt thereof with hydrobromic acid and alkali metal nitrite.

[Claim 4] A production process as described in claim 1, wherein the alkyllithium is n-butyl lithium.

[Claim 5] A production process as described in claim 1 or 2, wherein the secondary amine is pyrrolidine.

[Claim 6] A production process as described in claim 1 or 3,

wherein the alkali metal nitrite is sodium nitrite.

[Claim 7] A salt formed between 2-amino-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine and an acidic compound.

[Claim 8] A salt as described in claim 7, wherein the acidic compound is hydrobromic acid.

[Claim 9] A salt formed between 2-bromo-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine and an acidic compound.

[Claim 10] A salt as described in claim 9, wherein the acidic compound is p-toluenesulfonic acid.

[Claim 11] A salt formed between 5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine-2-carboxylic acid and an acidic compound.

[Claim 12] A salt as described in claim 11, wherein the acidic compound is hydrochloric acid.

[Document Name]	Specification
[Title of the invention]	Process for Producing Thiazole Derivative

[Technical Field]

[0001]

The present invention relates to a process for producing intermediates of a useful compound which exhibits an inhibitory action on an activated coagulation factor X, and which is thus useful as a preventive/therapeutic drug for thrombus-related diseases.

[Background Art]

[0002]

5-Methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine-2-carboxylic acid (hereinafter referred to as "compound (IV)"), exhibiting an inhibitory action on an activated coagulation factor X (FXa), is an important compound serving as a production intermediate of a useful compound as a preventive/therapeutic drug for thrombus-related diseases (see, for example, Patent Documents 1 and 2). Therefore, there is demand for an industrially advantageous production method therefor.

[0003]

In one process which has hitherto been known to produce compound (IV), a piperidone derivative is treated with phosphorus sulfide to thereby form a thiazole ring, and then, a methyl group is introduced to the 5-position by use of lithium aluminum hydride, and the 2-position is converted to

a lithium salt of carboxylic acid (see, for example, Patent Document 1). In another known process, a mercapto group which has been introduced into a protected aminopyridine is subjected to ring formation reaction, followed by chemical reduction of the pyridine ring to thereby form a lithium salt of carboxylic acid (see, for example, Patent Document 2). In yet another known process, protected piperidone is first transformed into 2-amino-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine (hereinafter referred to as compound (II)) in the presence of a secondary amine by use of sulfur powder and cyanamide, then brominated with copper(II) bromide and alkyl nitrite, after which a methyl group is introduced to the 5-position by use of formaldehyde and triacetoxysodium borohydride, and the resultant 2-bromo-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine (hereinafter referred to as compound (III)) is transformed to a lithium salt of carboxylic acid (see, for example, Patent Document 2).

[0004]

However, any of the above methods involves reactions that are difficult to manipulate when performed on an industrial scale, and includes a considerable number of steps because protection/deprotection steps are needed. Moreover, since chromatography is employed for purification, the overall production time is extended, which is industrially disadvantageous. Also, a compound (IV) isolated as a lithium salt is highly hygroscopic, and therefore handling is difficult. Moreover, since the compound (IV) lacks stability,

storage-related problems arise.

[0005]

In the meantime, 2-amino-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine has been known to be obtained by reacting 1-methyl-4-piperidone (hereinafter referred to as compound (I)) with bromine (see for example, Patent Document 3).

[0006]

However, use of bromine is industrially disadvantageous, as it is difficult to handle and places a great load on the environment. Moreover, during the process, a brominated compound must be isolated as an intermediate, which means that the process requires two steps.

[0007]

Another method which has been known for preparing a compound (III) includes bromination of compound (II) with copper bromide (see, for example, Patent Document 4). However, this method requires copper bromide in an amount equal to or more than that of the compound (II). This makes it difficult to separate by-produced copper salts after the reaction, and chromatography is needed for purifying compound (III). Thus, the method is industrially disadvantageous.

[0008]

[Patent Document 1] International Publication WO  
01/62763 pamphlet

[Patent Document 2] International Publication WO  
01/74774 pamphlet



[Patent Document 3] Netherlands Patent No. 6610324

[Patent Document 4] International Publication WO  
92/07849 pamphlet

[Disclosure of the Invention]

[Problems to be Solved by the Invention]

[0009]

An object of the present invention is to provide a process for industrially producing, through use of inexpensive starting materials, intermediates of a useful compound which exhibits activated blood coagulation factor X inhibitory effect. The process enables efficient production of the intermediates with a fewer number of production steps.

[Means for Solving the Problems]

[0010]

In order to solve the aforementioned problems, the present inventors have studied extensively and have found that a compound (II) can conveniently be produced from a compound (I) with a single step by use of a catalytic amount of a secondary amine, a compound (III) can be produced from the compound (II) without copper bromide, and each of the compounds (II) to (IV) can be isolated, by treating with an acidic compound, as a stable salt with the acidic compound; and that, through use of any of these steps in combination, an intermediate of a useful compound which exhibits an inhibitory action on an activated coagulation factor X can be produced on an industrial scale with a small number of production steps. The present invention is accomplished

based on the findings.

Accordingly, the present invention provides a process for producing 5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine-2-carboxylic acid or a salt thereof, characterized by comprising reacting 1-methyl-4-piperidone with sulfur powder and cyanamide in the presence of a secondary amine, to thereby obtain 2-amino-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine or a salt thereof; reacting the obtained compound with hydrobromic acid and alkali metal nitrite, to thereby obtain 2-bromo-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine or a salt thereof; and reacting the obtained compound with alkyllithium and carbon dioxide.

[0011]

The present invention also provides a process for producing 2-amino-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine or a salt thereof, characterized by comprising reacting 1-methyl-4-piperidone with sulfur powder and cyanamide in the presence of a secondary amine.

[0012]

The present invention also provides a process for producing 2-bromo-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine or a salt thereof, characterized by comprising reacting 2-amino-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine or a salt thereof with hydrobromic acid and alkali metal nitrite.

[Effects of the Invention]

[0013]

According to the production process of the present invention, intermediates of a useful compound which exhibits an inhibitory effect on an activated blood coagulation factor X can be produced through use of inexpensive starting materials with high efficiency and a fewer number of production steps. Thus, the production process of the present invention is industrially useful.

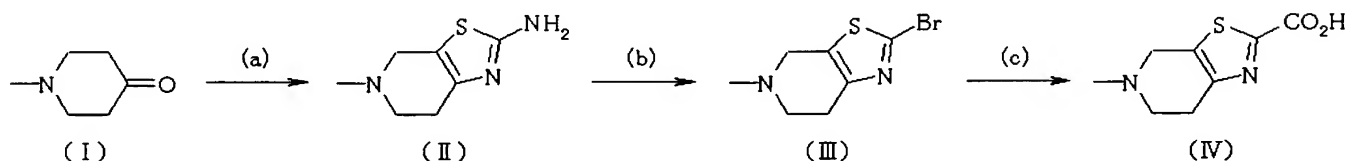
[Best Modes for Carrying Out the Invention]

[0014]

The production process according to the present invention is represented by the following reaction scheme and the steps thereof will next be described.

[0015]

[F1]



[0016]

Step (a): A compound (I) is dissolved in a solvent mentioned hereinbelow and is reacted, in the presence of a catalytic amount of a secondary amine, with sulfur powder and cyanamide, to thereby produce a compound (II). The compound (I) may be prepared through, for example, methylation of 4-piperidone through a conventional method.

[0017]

The cyanamide is preferably used in an amount of 1 to 2

equivalents, more preferably 1 equivalent on the basis of 1 mole of the compound (I). The sulfur powder is preferably used in an amount of 1 to 2 equivalents, more preferably 1 equivalent on the basis of 1 mole of the compound (I). No particular limitation is imposed on the secondary amine. Examples of the secondary amine include diethylamine, diisopropylamine, pyrrolidine, piperidine, and morpholine, with pyrrolidine being preferred. The amount of secondary amine added may be a catalytic amount, preferably 0.01 to 1.2 equivalents, more preferably 0.1 to 0.5 equivalents, still more preferably 0.1 equivalents on the basis of 1 mole of the compound (I).

[0018]

No particular limitation is imposed on the solvent, so long as the solvent is inert with respect to the reaction. Examples of the solvent which may be employed include alcoholic solvents such as methanol, ethanol, and 2-propanol; ether solvents such as diethyl ether, tetrahydrofuran, and 1,4-dioxane; acetonitrile; and acetic acid alkyl ester solvents. Among these solvents, alcoholic solvents are preferred, with 2-propanol being more preferred.

[0019]

The reaction temperature, which differs depending on the solvent to be employed, typically falls within a range of 0°C to the boiling point of the solvent, preferably a range of 45°C to the boiling point of the solvent. The reaction is carried out for about 1 to 24 hours, preferably about 2 to 5

hours until it is virtually completed.

[0020]

The reaction mixture may be directly subjected to filtration to isolate the compound (II) as crystals. Alternatively, when the compound (II) is to be isolated in the form of a salt, an acidic compound is added to the reaction mixture. The "acidic compound" refers to a compound which, as itself, is acidic, or which, when being dissolved in water, is acidic. Examples of the acidic compound which may be employed include organic carboxylic acids such as oxalic acid, acetic acid, benzoic acid, p-nitrobenzoic acid, malic acid, tartaric acid, succinic acid, maleic acid, and fumaric acid; organic sulfonic acids such as p-toluenesulfonic acid, and methanesulfonic acid; and inorganic acids such as hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, and phosphoric acid. Among these acidic compounds, hydrobromic acid is preferred.

[0021]

Step (b): The compound (II) is reacted, in the presence of hydrobromic acid, with an alkali metal nitrite, to thereby give a compound (III).

[0022]

Examples of the alkali metal nitrite which may be employed include sodium nitrite, potassium nitrite, and lithium nitrite, with sodium nitrite being preferred. The alkali metal nitrite is preferably used in an amount of 1 to 3 equivalents, more preferably 1.5 equivalents on the basis

of 1 mole of the compound (II).

[0023]

The reaction is performed at a temperature falling within a range of -20 to 100°C, preferably -5 to 15°C for about 1 to 36 hours, preferably 3 to 24 hours until it is virtually completed.

[0024]

The compound (III) may be isolated through addition of an aqueous solution of an alkali metal hydroxide (e.g., sodium hydroxide, potassium hydroxide, or lithium hydroxide) or an alkaline earth metal hydroxide (e.g., calcium hydroxide or barium hydroxide), preferably aqueous sodium hydroxide, for alkalifying the mixture (about pH 12 to 13); extraction of the mixture through use of a suitable solvent; and concentration under reduced pressure.

[0025]

No particular limitation is imposed on the solvent. Examples of the solvent include ether solvents such as diethyl ether, diisopropyl ether, and methyl tert-butyl ether; aromatic hydrocarbon solvents such as benzene and toluene; and acetic acid alkyl ester solvents such as ethyl acetate and isopropyl acetate. Among these solvents, aromatic hydrocarbon solvents are preferred, with toluene being more preferred.

[0026]

The compound (III) may be isolated in the form of a salt through dissolution in a suitable solvent and treatment

with an acidic compound. Examples of the acidic compound include the same compounds as described above. Of these, p-toluenesulfonic acid is preferred.

[0027]

No particular limitation is imposed on the solvent. Examples of the solvent which may be employed include alcoholic solvents such as methanol, ethanol, and 2-propanol; ether solvents such as diethyl ether, tetrahydrofuran, and 1,4-dioxane; aromatic hydrocarbon solvents such as benzene and toluene; acetonitrile; and an acetic acid alkyl ester. Among these solvents, alcoholic solvents are preferred, with methanol being more preferred.

[0028]

Step (c): The compound (III) is reacted with an alkyllithium and carbon dioxide gas, to thereby give a compound (IV).

[0029]

The reaction consists of two sub-steps. The first sub-step is lithiation through use of an alkyllithium. The alkyllithium is used preferably in an amount of 1 to 2 equivalents, more preferably 1 to 1.2 equivalents on the basis of 1 mole of the compound (III). The alkyllithium is preferably n-butyllithium. The reaction temperature falls within a range of -78°C to the boiling point of the solvent, preferably -78 to 0°C. The reaction is performed for several minutes to 24 hours, preferably several minutes to 2 hours until it is virtually completed.

[0030]

The second sub-step is a reaction between the lithium salt obtained in the first sub-step and carbon dioxide gas. Specifically, carbon dioxide is injected to the reaction mixture obtained through the above lithiation, or the reaction system is placed in a carbon dioxide atmosphere. The reaction temperature falls within a range of  $-78^{\circ}\text{C}$  to the boiling point of the solvent, preferably  $-78$  to  $0^{\circ}\text{C}$ . The reaction is performed until it is virtually completed, for several minutes to 24 hours, preferably several minutes to 2 hours. Preferably, in the step (e), the sub-steps are both carried out under nitrogen, argon, or a similar inert gas.

[0031]

No particular limitation is imposed on the solvent, so long as the solvent is inert with respect to reaction. Examples of the reaction solvent include ether solvents such as methyl tert-butyl ether, diisopropyl ether, tetrahydrofuran, and 1,4-dioxane; linear or cyclic saturated hydrocarbon solvents such as n-hexane, n-heptane, and cyclohexane; and aromatic hydrocarbon solvents such as benzene and toluene. Among these solvents, ether solvents are preferred, with tetrahydrofuran being more preferred.

[0032]

The compound (IV) may be isolated in the form of a lithium salt by directly subjecting the reaction mixture to filtration. However, a lithium salt of the compound (IV) is unstable. Therefore, preferably, the lithium salt is



transformed into a free carboxylic acid. Alternatively, a suitable second solvent is added to the resultant free carboxylic acid, and the solution is treated with an acidic compound, to thereby isolate the compound (IV) as a salt. Examples of the acidic compound include the same as described above, with hydrochloric acid being preferred.

[0033]

No particular limitation is imposed on the second solvent. Examples of the second solvent which may be employed include alcoholic solvents such as methanol, ethanol, and 2-propanol; acetonitrile; and acetic acid alkyl ester solvents. Among these solvents, alcoholic solvents are preferred, with methanol being more preferred.

[Examples]

[0034]

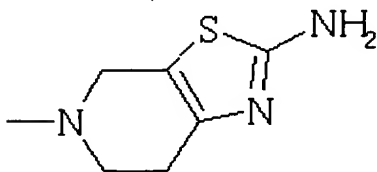
To further illustrate the present invention in greater detail, the following examples will be given. However, it is to be understood that the present invention is not limited thereto.

[0035]

Production Example 1: 2-Amino-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine

[0036]

[F2]



[0037]

A solution of 1-methyl-4-piperidone (180.0 g) in 2-propanol (1.44 L) was heated to 50°C, and to the solution were sequentially added a solution of cyanamide (67.0 g) in 2-propanol (360 mL) and sulfur powder (51.0 g). After a catalytic amount of pyrrolidine (13.3 mL) was added thereto, the resultant mixture was stirred at or above 50°C for 2 hours and was allowed to cool to room temperature, followed by stirring overnight. The resultant mixture was cooled to or below 10°C in an ice-water bath, and was stirred for 1 hour at the same temperature. The precipitated crystals were collected by filtration and were washed with 2-propanol (540 mL). The wet crystals were dried at 40°C under reduced pressure, to thereby give 209.9 g of the title compound.

[0038]

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δppm: 4.86 (br, 2H), 3.47-3.46 (t, 2H, J=1.9Hz), 2.78-2.71 (m, 2H), 2.71-2.65 (m, 2H), 2.47 (s, 3H).

MS (FAB) m/z: 170 (M+H)<sup>+</sup>

Elementary analysis: as C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>S,

Calculated: C, 49.68; H, 6.55; N, 24.83; S, 18.95

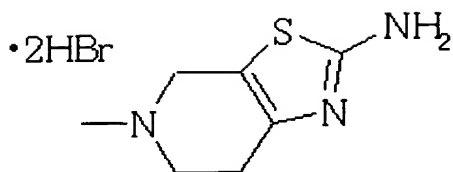
Found: C, 49.70; H, 6.39; N, 24.91; S, 19.00

[0039]

Production Example 2: 2-Amino-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine dihydrobromide

[0040]

[F3]



[0041]

1-Methyl-4-piperidone (100.0 g) was dissolved in 2-propanol (800 mL) at room temperature, and the solution was heated to an internal temperature of 50°C in a water bath. To the resultant mixture were sequentially added a solution of cyanamide (37.16 g) in 2-propanol (200 mL) and sulfur powder (28.34 g) at 50°C. A catalytic amount of pyrrolidine (7.4 mL) was added thereto, and the resultant mixture was stirred at 50 to 64°C for 1 hour. After the resultant mixture was allowed to cool to room temperature, 48% hydrobromic acid (358.0 g) was added dropwise thereto at 30 to 40°C, and the mixture was cooled to or below 10°C in an ice-water bath, followed by stirring at the same temperature for 1.5 hours. The precipitated crystals were collected by filtration and were washed with 2-propanol (500 mL). The wet crystals were dried at 40°C under reduced pressure, to thereby give 258.2 g of the title compound.

[0042]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$ ppm: 4.45-4.53 (d, 1H,  $J=15.2\text{Hz}$ ), 4.20-4.26 (d, 1H,  $J=15.2\text{Hz}$ ), 3.75-3.90 (m, 1H), 3.50-3.67 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.91-3.18 (m, 2H).

Elementary analysis: as  $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{Br}_2\text{N}_3\text{S}$ ,

Calculated: C, 25.39; H, 3.96; Br, 48.27; N, 12.69; S, 9.69

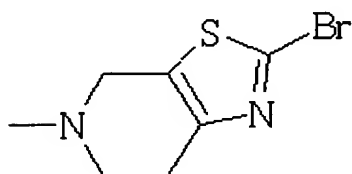
Found: C, 25.54; H, 3.93; Br, 48.09; N, 12.62; S, 9.72

[0043]

Production Example 3: 2-Bromo-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine

[0044]

[F4]



[0045]

2-Amino-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine (600.0 g) was suspended in water (6.0 L), and 48% hydrobromic acid (4.2 L) was added dropwise thereto at 5 to 15°C. A solution of sodium nitrite (367.2 g) in water (1.8 L) was added dropwise thereto at 0 to 5°C over 1.5 hours, and the reaction mixture was heated to 30°C, followed by stirring for 24 hours. The resultant mixture was made strongly basic (pH 12.5) with 5N aqueous sodium hydroxide (6.0 L). The aqueous layer was extracted with toluene twice (12.0 L, 6.0 L), and the toluene layers were combined. The combined toluene layer was dried over sodium sulfate anhydrate (1202.0 g), and after any insoluble material was filtered off, the mother liquor was concentrated at 40°C under reduced pressure, to thereby give 557.6 g of the title compound.

[0046]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 3.58-3.57 (t, 3H,  $J=1.8\text{Hz}$ ), 2.92-2.87 (m, 2H), 2.81-2.76 (m, 2H), 2.49 (s, 3H).

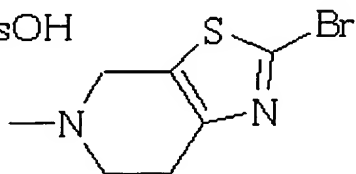
[0047]

Production Example 4: 2-Bromo-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine p-toluenesulfonic acid salt

[0048]

[F5]

•TsOH



[0049]

2-Bromo-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine (557.6 g) was dissolved in methanol (3.9 L), and to the solution was added dropwise a solution of p-toluenesulfonic acid monohydrate (500.0 g) in methanol (1.7 L) at 30°C. The resultant mixture was stirred at the same temperature for 1 hour and then cooled to 10°C or lower, followed by stirring at or below 10°C for 2 hours. The precipitated crystals were collected by filtration and were washed with methanol (1.1 L), followed by drying at 40°C under reduced pressure, to thereby give 851.9 g of the title compound.

[0050]

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 10.15 (br, 1H), 7.47-7.43 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.09-7.07 (d, 2H,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 4.47 (s, 2H), 3.58 (s, 2H) 3.04 (t, 2H,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 2.96 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

Elementary analysis: as  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{BrN}_2\text{O}_3\text{S}_2$ ,

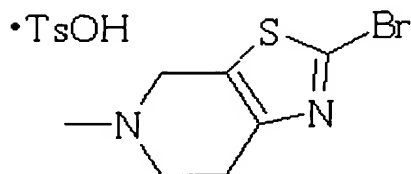
Calculated: C, 41.48; H, 4.23; Br, 19.71; N, 6.91; S, 15.82

Found: C, 41.52; H, 4.33; Br, 19.80; N, 6.99; S, 15.90

[0051]

Production Example 5: 2-Bromo-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine p-toluenesulfonic acid salt  
[0052]

[F6]



[0053]

2-Amino-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine dihydrobromide (50.01 g) was suspended in a mixture of water (250 mL) and 48% hydrobromic acid (175 mL) at room temperature. After the suspension was cooled to an internal temperature of 10°C or lower, a solution of sodium nitrite (15.63 g) in water (75 mL) was added dropwise thereto over 1.5 hours during which the internal temperature was kept at or below 10°C. After the resultant mixture was stirred at or below 10°C for 20 hours, 10N aqueous sodium hydroxide (175 mL) was added dropwise thereto during which the mixture was kept at or below 20°C, to thereby make the solution basic. The pH of the resultant solution was found to be 13.1. Subsequently, the aqueous layer was extracted with toluene twice (375 mL, 250 mL), and the toluene layers were combined. A quarter of the amount of the combined toluene layer was used for the following procedure. The toluene layer was concentrated, and the concentrated residue was dissolved in methanol (43.8 mL). A solution of p-toluenesulfonic acid monohydrate (5.03 g) in methanol (18.8 mL) was added dropwise

thereto at room temperature, and the mixture was cooled to or below 10°C, followed by stirring at the same temperature for 1.5 hours. The precipitated crystals were collected by filtration and were washed with methanol (18.8 mL). The wet crystals were dried at 40°C under reduced pressure, to thereby give 9.05 g of the title compound.

[0054]

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δppm: 10.15 (br, 1H), 7.47-7.43 (d, 2H, J=8.2Hz), 7.09-7.07 (d, 2H, J=8.2Hz), 4.47 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.04 (t, 2H, J=6.1Hz), 2.96 (s, 3H), 2.29 (s, 3H).

Elementary analysis: as C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>,

Calculated: C, 41.48; H, 4.23; Br, 19.71; N, 6.91; S, 15.82

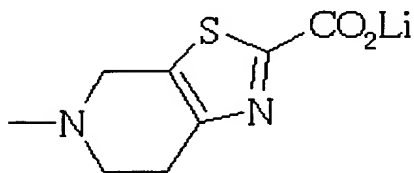
Found: C, 41.54; H, 4.18; Br, 19.83; N, 7.03; S, 16.02

[0055]

Production Example 6: Lithium 5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine-2-carboxylate

[0056]

[F7]



[0057]

To 2-bromo-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine p-toluenesulfonic acid salt (490.0 g) was added 2N aqueous sodium hydroxide (2.45 L), and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. The resultant mixture was extracted with toluene twice (4.9 L × 2), and the

organic layer was dried over sodium sulfate anhydrate (979.8 g). After any insoluble material was filtered off, the mother liquor was concentrated at or below 40°C under reduced pressure, to thereby give 2-bromo-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine (284.0 g) as a brown oily compound. The resultant 2-bromo-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine (284.0 g) was dissolved in anhydrous tetrahydrofuran (2.84 L). After the system was purged with argon, n-Butyllithium (as 1.59 mol/L n-hexane solution, 766 mL) was added dropwise to the solution at -40 to -30°C, and the resultant mixture was stirred at the same temperature for 1 hour. After passing carbon dioxide gas through the reaction mixture at -40 to -25°C, the mixture was stirred under carbon dioxide atmosphere at the same temperature for 1 hour. The resultant mixture was heated to room temperature, and ethyl acetate (1.42 L) was added thereto. The precipitated solid was filtered off and was washed with ethyl acetate (0.85 L). The thus-obtained solid material was dried at 40°C under reduced pressure and was pulverized, to thereby give 235.1 g of the title compound.

[0058]

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ ppm: 3.54 (s, 2H), 2.65-2.85 (m, 4H), 2.36 (s, 3H).

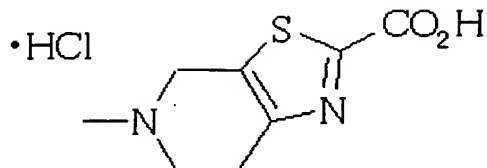
[0059]

Production Example 7: 5-Methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine-2-carboxylic acid hydrochloride

[0060]



[F8]



[0061]

To lithium 5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine-2-carboxylate (3.00 g) was added 1N HCl in ethanol (36 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 1 hour. The precipitated crystals were collected by filtration and were washed with ethanol (9 mL). The wet crystals were dried at room temperature under reduced pressure, to thereby give 2.76 g of the title compound.

[0062]

<sup>1</sup>H-NMR (D<sub>2</sub>O) δppm: 4.82-4.88 (d, 1H, J=16.0Hz), 4.51-4.57 (d, 1H, J=16.0Hz), 3.88-3.96 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 1H), 3.22-3.33 (m, 2H), 3.15 (s, 3H).

Elementary analysis: as C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S,

Calculated: C, 40.94; H, 4.72; N, 11.94; S, 13.66

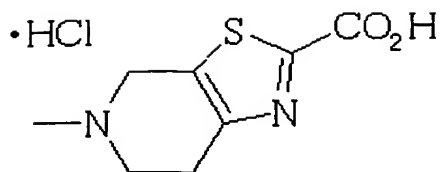
Found: C, 40.51; H, 4.65; N, 11.79; S, 13.53

[0063]

Production Example 8: 5-Methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine-2-carboxylic acid hydrochloride

[0064]

[F9]



[0065]

2-Bromo-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine p-toluenesulfonic acid salt (40.00 g) was mixed with 1N aqueous sodium hydroxide (200 mL) at room temperature, and the mixture was stirred for 30 minutes. The aqueous layer was extracted with toluene twice (400 mL × 2), and the organic layers were combined. The combined organic layer was washed with 5% brine (200 mL) and was concentrated to 80 mL at an external temperature of 50°C or lower under reduced pressure. A sample for water content measurement was taken from the resultant mixture (weight of the mixture after concentration: 91.03 g, weight of the mixture after sampling: 87.68 g). The sample of the concentrated mixture was subjected to water content measurement with Karl-Fischer Moisture Titrator, and the water content was found to be 0.0231% (on a weight-to-weight ratio). The remaining portion of the concentrated mixture after sampling was dissolved in anhydrous tetrahydrofuran (231 mL). After the system was purged with argon, the reaction mixture was cooled to an internal temperature of -30°C or lower, and to the solution was added dropwise n-butyllithium (as 1.59 mol/L n-hexane solution, 61.7 mL) during which the internal temperature was kept at or below -30°C, followed by stirring at the same temperature for 1 hour. After passing carbon dioxide gas

through the resultant mixture during which the internal temperature was kept at or below  $-30^{\circ}\text{C}$ , the reaction mixture was stirred under carbon dioxide for 1 hour. The resultant mixture was heated to an internal temperature of  $15^{\circ}\text{C}$ , and methanol (193 mL) was added thereto, to thereby dissolve the precipitated solid, and concentrated hydrochloric acid (19.3 mL) was added dropwise thereto during which the internal temperature was kept at or below  $20^{\circ}\text{C}$ . The resultant mixture was cooled to an internal temperature of  $10^{\circ}\text{C}$  or lower, and was stirred at the same temperature for 1 hour. The precipitated crystals were collected by filtration and were washed with methanol (58 mL). The wet crystals were dried at room temperature under reduced pressure, to thereby give 21.20 g of the title compound.

[0066]

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta\text{ppm}$ : 4.82-4.88 (d, 1H,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 4.51-4.57 (d, 1H,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 3.88-3.96 (m, 1H), 3.60-3.70 (m, 1H), 3.22-3.33 (m, 2H), 3.15 (s, 3H).

MS (EI)  $m/z$ : 198 (M) $^{+}$

Elementary analysis: as  $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_2\text{S}$ ,

Calculated: C, 40.94; H, 4.72; Cl, 15.11; N, 11.94; S, 13.66

Found: C, 40.83; H, 4.56; Cl, 14.81; N, 11.91; S, 13.87

[Document Name]

Abstract

[Abstract]

[Objective] To provide a process for industrially producing, through use of inexpensive starting materials, intermediates of a useful compound which exhibits activated blood coagulation factor X inhibitory effect. The process enables efficient production of the intermediates with a fewer number of production steps.

[Means for Solution] The invention provides a process for producing 5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine-2-carboxylic acid or a salt thereof, characterized by including reacting 1-methyl-4-piperidone with sulfur powder and cyanamide in the presence of a secondary amine, to thereby obtain 2-amino-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine or a salt thereof; reacting the obtained compound with hydrobromic acid and alkali metal nitrite, to thereby obtain 2-bromo-5-methyl-4,5,6,7-tetrahydrothiazolo[5,4-c]pyridine or a salt thereof; and reacting the obtained compound with alkyllithium and carbon dioxide.